

VU Research Portal

Determinants of Progressive Myocardial Deterioration in Human Heart Failure

Hamdani, N.

2009

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Hamdani, N. (2009). *Determinants of Progressive Myocardial Deterioration in Human Heart Failure*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, S.I.]. s.n.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

10

Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift zijn de veranderingen in cellulaire functie en structuur in hartfalen met verschillende onderliggende oorzaken en fenotype bestudeerd. Dit om inzicht te krijgen in de cellulaire pathomechanismen die bijdragen aan de progressieve afname in de pompfunctie van het hart in patiënten met hartfalen. De verkregen resultaten kunnen gebruikt worden om nieuwe therapeutische interventies te ontwikkelen voor toekomstige behandeling van hartfalen.

Hoofdstuk 1 bevat een introductie met de achtergrond en de methoden van de studies beschreven in dit proefschrift.

Hoofdstuk 2. In dit hoofdstuk is de functionele rol van de individuele sarcomeer eiwit isovormen en de post-translationale eiwit modificaties, zoals eiwit degradatie en fosforyleringsgraad, beschreven. Door een veranderde eiwitsamenstelling is de functie van de sarcomeren in hartspiercellen van patiënten met hartfalen veranderd. Deze sarcomeer disfunctie betreft een afname in maximale krachtsontwikkeling en een toename van de calcium gevoeligheid en passieve stijfheid. Deze veranderingen kunnen voor een groot deel verklaard worden door de veranderde fosforyleringsgraad van sarcomeer eiwitten zoals troponine I, titine, het myosine bindend eiwit C en myosine lichte keten 2. Veranderingen in fosforylatie kunnen mogelijk verklaard worden door wijzigingen in de kinase-fosfatase balans in de hartspiercellen. Kennis betreffende fosforylatie plaatsen van sarcomeer eiwitten en de kinasen en fosfatasen kan gebruikt worden om nieuwe therapeutische strategieën te ontwikkelen om de pompfunctie van het hart bij hartfalen te verbeteren.

Hoofdstuk 3. afwijkingen in de β -adrenerge signaalroute zijn niet alleen betrokken bij verslechtering van de hartpompfunctie, maar spelen ook een rol bij de structurele veranderingen die geobserveerd zijn bij hartfalen. Een toename in catecholamines resulteert in afname in het aantal β -adrenerge receptoren aan de celmembraan. Tevens zijn de β -adrenerge receptoren minder gevoelig voor catecholamines.

In hoofdstuk 3 is een vergelijking gemaakt tussen hartweefsel van patiënten met een ischemische hartziekte (ISHD) en idiopathische hartspierziekte (IDCM) om te onderzoeken of de veranderingen in β -adrenerge receptor signaalroute een verklaring kunnen bieden voor de verschillen in functie en structuur van het hartspierweefsel. Donor harten zijn gebruikt als gezonde controles. In beide groepen is een duidelijke

afname in het aantal β -adrenerge receptoren gevonden. Uiteenlopende veranderingen zijn gevonden in de expressieniveaus van onderdelen van de β -adrenerge receptor signaalroute tussen ISHD en IDCM harten. Bovendien is er een verschil gevonden in de expressie van het eiwit betrokken bij de calciumhuishouding in de hartspiercel, het sarcoplasmatisch reticulum calcium ATPase (SERCA2a). Krachtmetingen in enkele hartspiercellen toonden aan dat het calcium gevoeligheid hoger was in IDCM dan in ISHD harten, wat verklaard kon worden door het verschil in troponine I fosforyleringsgraad. Histologische analyses toonden minder collageen aan in ISHD ten opzichte van IDCM.

De resultaten laten zien dat componenten van de β -adrenerge receptor signaalroute en de structuur en functie van hartspiercellen verschillen tussen ISHD and IDCM patiënten. Deze verschillen kunnen een basis vormen voor een meer specifieke therapie in de verschillende patiëntgroepen.

Hoofdstuk 4. Fabry ziekte is één van de lysosomale stapelingsziekten. Deze ziekte wordt gekenmerkt door een tekort aan het enzym α -galactosidase A. Om te weten te komen of veranderingen in myofilament functie en eiwitsamenstelling bijdragen aan disfunctie van het hart bij Fabry patiënten, is in dit hoofdstuk onderzoek gedaan naar structuur en functie van hartspierweefsel van patiënten met Fabry. Onze data toonden een hoge passieve stijfheid en een lage actieve kracht in hartspiercellen van Fabry patiënten, welke mogelijk kunnen bijdragen aan de verminderde pompfunctie van het hart. De hoge passieve stijfheid kan oorzaak zijn van de verminderde diastolische functie. Het hart kan zich minder goed ontspannen. Dit kon deels verklaard worden door een verlaagde fosforylatiegraad van contractiele eiwitten. De lage actieve kracht kan leiden tot een verminderde pompfunctie en zou mogelijk veroorzaakt kunnen zijn door degradatie van troponine I en desmine.

Hoofdstuk 5. Het doel van bètablokker therapie is om de mortaliteit en kwaliteit van leven van patiënten te verbeteren. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat bètablokkertherapie een gunstig effect heeft op het calcium huishouding in de hartspiercel, de cardiale remodelering tegengaat en een verbetering geeft van de cardiale efficiëntie. Om te onderzoeken of bètablokker therapie overeenkomstige effecten induceert bij patiënten met hartfalen met normale ejectie fractie (HFNEF) en hartfalen met een verlaagde ejectie fractie (HFREF), zijn in dit hoofdstuk de effecten van de bètablokker

therapie bestudeerd op structuur, functie en eiwit samenstelling van hartspierweefsel van HFNEF en HFREF patiënten.

Onze metingen toonden uiteenlopende effecten van bètablokker therapie op myofilament functie. Onze data gaven aan dat bètablokker therapie de systolische pompfunctie kan verbeteren bij patiënten met een normale ejectie fractie door een toename van de actieve krachtontwikkeling voor de hartspiercellen en een vertraging of omkering van hartspiercelhypertrofie. Echter, een verhoogde passieve stijfheid werd gevonden in hartspiercellen van HFNEF patiënten behandeld met bètablokkers, welke niet meer gecorrigeerd kon worden met proteïne kinase A behandeling. Onze observaties geven geen mechanistisch bewijs om het gebruik van bètablokkers in patiënten met een voornamelijk diastolische disfunctie te ondersteunen.

Hoofdstuk 6. Toegenomen diastolische hartspierstijfheid draagt aanzienlijk bij aan het ontwikkelen van hartfalen in patiënten met diabetes mellitus (DM) en is het gevolg van myocardiale afzetting van zgn. “advanced glycation endproducts” (AGEs) en van interstitiële fibrose. In dit hoofdstuk is onderzocht of passieve stijfheid van geïsoleerde hartspiercellen bijdraagt aan de diastolische disfunctie bij diabetes patiënten met hartfalen. Een vergelijking is gemaakt van myocardiale fibrose, afzetting van AGEs en de passieve stijfheid van hartspiercellen tussen diabetische en niet-diabetische patiënten met hartfalen. Alleen bij diabetes patiënten met een lage ejectie fractie was de myocardiale collageen hoeveelheid verhoogd, terwijl de toegenomen passieve stijfheid van hartspiercellen alleen werd gevonden bij diabetische patiënten met een diastolische disfunctie. De vraag blijft of bètablokkertherapie de veranderingen die geconstateerd zijn in hartspiercel functie en structuur bij hartfalen patiënten met diabetes mellitus, met name de hoge passieve stijfheid, verbetert. Het is daarom van belang om de veranderingen in eiwitsamenstelling, en met name de post-translationele modificaties van eiwitten verder te onderzoeken in patiënten met diabetische cardiomyopathie voor het optimaliseren van de behandeling.

Hoofdstuk 7. In dit hoofdstuk is onderzocht of de antilichamen gericht tegen β -adrenerge receptoren gebruikt kunnen worden om de expressie van β -adrenerge receptoren in humaan hartspierweefsel te bepalen. Met western blot analyses werd de specificiteit van antilichamen, gericht tegen β_1 en β_2 adrenerge receptoren, in humaan hartspierweefsel onderzocht. De antilichamen herkenden meerdere eiwitten met

verschillende moleculaire gewichten in het humane hartspierweefsel. Opvallend was dat deze antilichamen ook verschillende eiwitten herkenden in gekweekte ovarium cellen van de chinese hamster waarin de expressie van β_1 , β_2 en zelfs β_3 adrenerge receptoren verhoogde was. De resultaten duiden aan dat deze antilichamen niet specifiek zijn en niet geschikt zijn om de expressie van β -adrenerge receptoren in humaan hartspierweefsel te bestuderen.

Hoofdstuk 8. In dit overzichtsartikel wordt de verstoorde balans beschreven tussen receptor-gemedieerde kinasen en fosfatasen die de fosforyleringsgraad van contractiele eiwitten tijdens hartfalen veranderen. De disbalans tussen kinasen en fosfatasen is gerelateerd aan de verhoogde neurohumorale stimulatie om de pomp functie van het hart bij hartfalen te verhogen. De resultaten van diverse proefdier en humane studies verklaren het belang van het op zorgvuldige wijzen verwerven van bioptmateriaal en de noodzaak om de lokalisatie van kinasen en fosfatasen in hartspiercellen te bestuderen.